

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Genotropin 5,0 mg, 5,3 mg og 12 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Genotropin 5,0 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn, með rotvarnarefni.
Hver rörlykja inniheldur 5,0 mg somatropin*. Eftir blöndun er styrkur somatropin 5,0 mg/ml.

Genotropin 5,3 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn, með rotvarnarefni.
Hver rörlykja inniheldur 5,3 mg somatropin*. Eftir blöndun er styrkur somatropin 5,3 mg/ml.

Genotropin 12 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn, með rotvarnarefni.
Hver rörlykja inniheldur 12 mg somatropin*. Eftir blöndun er styrkur somatropin 12 mg/ml.

* framleitt í *Escherichia coli* með DNA samrunaerfðatekni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn. Í fremra hólfi tveggja hólfa rörlykjunnar er hvítt þurrefni og í aftara hólfinu er tær lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Börn

Vaxtartruflun vegna ófullnægjandi seytingar á vaxtarhormóni (skortur á vaxtarhormóni, GHD) og vaxtartruflun í tengslum við Turner heilkenni eða langvarandi skerta nýrnastarfsemi.

Vaxtartruflun (núverandi hæð SDS <-2,5 og framreiknuð hæð SDS er <-1 að teknu tilliti til hæðar foreldra) hjá smávöxnum börnum sem fæðast lítil miðað við lengd meðgöngu (SGA), þ.e. þegar fæðingarþyngd og/eða lengd er undir -2 SD og hafa ekki náð tilætlaðri hæð við 4 ára aldur eða síðar (vaxtarhraði (HV) SDS <0 á síðasta ári).

Prader-Willi heilkenni, til að örva vöxt og bæta líkamssamsetningu. Staðfesta skal greiningu Prader-Willi heilkennis með viðeigandi erfðarannsóknnum.

Fullorðnir

Uppbótarmeðferð hjá fullorðnum með umtalsverðan skort á vaxtarhormóni.

Skortur á vaxtarhormóni sem kemur fram á fullorðinsárum

Sjúklingar með alvarlegan skort á vaxtarhormóni á fullorðinsárum eru skilgreindir sem sjúklingar með þekktan sjúkdóm í undirstúku eða heiladingli og sem þekkt er að skortir hið minnsta eitt heiladingulshormón og er prólaktín þá undanskilið. Hjá þessum sjúklingum á að gera eitt próf með örvarnaðferð til að greina eða útiloka skort á vaxtarhormóni.

Skortur á vaxtarhormóni sem kemur fram í barnæsku

Sjúklingar með skort á vaxtarhormóni sem kom fram í barnæsku vegna meðfæddra, erfðafræðilegra, áunninna eða óþekktra orsaka. Hjá sjúklingum með skort á vaxtarhormóni frá barnæsku skal endurmeta seytingu vaxtarhormóns eftir að lengdarvöxtur stöðvast. Hjá þeim sjúklingum sem eru

mjög líklegir til að búa við viðvarandi vaxtarhormónsskort, þ.e. þeir sem eru meðfæddan skort eða skort af völdum sjúkdóms eða skaða í heiladingli/undirstúku, skal líta á IGF-1 SDS <-2 sem örugga vísbendingu um verulegan vaxtarhormónsskort. Mæla skal IGF-1 þegar sjúklingurinn hefur ekki fengið meðferð með vaxtarhormóni í minnst 4 vikur.

Hjá öllum öðrum sjúklingum þarf að mæla IGF-1 rannsókn og gera eitt vaxtarhormónsörvunarpróf.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar og skammtaáætlun er einstaklingsbundin.

Gefa á lyfið undir húð og skipta um stungustaði til þess að komast hjá fituvisnun (lipoatrophy).

Vaxtartruflun vegna ónógrar seytingar á vaxtarhormóni hjá börnum

Venjulega er mælt með 0,025-0,035 mg/kg líkamsþunga á sólarhring eða 0,7-1,0 mg/m² líkamsyfirborðs á sólarhring. Enn stærri skammtar hafa verið notaðir.

Ef vaxtarhormónsskortur hefur komið fram í barnæsku og er viðvarandi á unglingsárum skal meðferð haldið áfram til að fullur líkamlegur þroski náist (þ.e. líkamsgerð, beinþéttni). Eitt af meðferðarmarkmiðum á umbreytingarskeiði er að viðhalda eðlilegri hámarksbeinþéttni, skilgreint sem T-gildi > -1 (beinþéttnistuðull) (það er staðlað sem meðalgildi hámarksbeinþéttni hjá fullorðnum mælt með tvíöfnunarmæli (dual energy X-ray absorptionmetry) þar sem tekið er tillit til kyns og kynþáttar.

Prader-Willi heilkenni, til að örva vöxt og bæta líkamssamsetningu hjá börnum

Venjulega er mælt með 0,035 mg/kg líkamsþunga á sólarhring eða 1,0 mg/m² líkamsyfirborðs á sólarhring. Ekki skal gefa stærri daglegan skammt en 2,7 mg. Ekki skal meðhöndla börn ef vaxtarhraði þeirra er undir 1 cm á ári og skammt er í lokun vaxtarlína.

Vaxtartruflun af völdum Turner heilkennis

Mælt er með 0,045-0,050 mg/kg líkamsþunga á sólarhring eða 1,4 mg/m² líkamsyfirborðs á sólarhring.

Vaxtartruflun við langvarandi skerta nýrnastarfsemi

Mælt er með 0,045-0,050 mg/kg líkamsþunga á sólarhring (1,4 mg/m² líkamsyfirborðs á sólarhring). Nauðsynlegt getur verið að nota stærri skammta, ef vaxtarhraði er of lítill. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum eftir sex mánaða meðferð.

Vaxtartruflun hjá smávöxnum börnum sem fæðast lítil miðað við lengd meðgöngu (SGA)

Venjulega er mælt með 0,035 mg/kg líkamsþunga á sólarhring (1 mg/m² líkamsyfirborðs á sólarhring) þar til endanlegri hæð er náð (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðferð eftir fyrsta ár meðferðar ef vaxtarhraðinn SDS er undir +1. Hætta skal meðferð ef vaxtarhraði er <2 cm/ár og ef staðfestingar er þörf, ef aldur beina >14 ár (stúlkur) eða >16 ár (drengir), sem svarar til lokunar vaxtarlína (epiphyseal growth plates).

Ráðlagðir skammtar handa börnum

Ábending	mg/kg líkamsþungdar sólarhringsskammtur	mg/m ² líkamsyfirborðs sólarhringsskammtur
Skortur vaxtarhormóns hjá börnum	0,025-0,035	0,7-1,0
Prader-Willi heilkenni hjá börnum	0,035	1,0
Turner heilkenni	0,045-0,050	1,4
Langvarandi skert nýrnastarfsemi	0,045-0,050	1,4
Börn sem fæðast lítil miðað við lengd meðgöngu	0,035	1,0

Skortur á vaxtarhormóni hjá fullorðnum

Hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið meðferð með vaxtarhormóni síðan í barnæsku er ráðlagur skammtur til að hefja aftur vaxtarhormónameðferð 0,2-0,5 mg/sólarhring. Stækka skal skammtinn eða minnka smám saman eftir þörfum hvers sjúklings sem ákvarðast af þétni IGF-1.

Hjá sjúklingum með skort á vaxtarhormóni, sem kom fram á fullorðinsárum, er ráðlagt að hefja meðferð með litlum skammti, 0,15-0,3 mg/sólarhring. Stækka skal skammtinn smám saman eftir þörfum hvers sjúklings sem ákvarðast af þétni IGF-1.

Í báðum tilfellum ætti markmið meðferðar að vera að þétni insúlínlíks vaxtarþáttar (IGF-1) sé innan 2 SDS frá meðaltali að teknu tilliti til aldurs. Sjúklingar sem eru með eðlilega þétni IGF-1 í upphafi meðferðar eiga að fá vaxtarhormón þannig að þétni IGF-1 verði í efri hluta eðlilegra gilda, þó þannig að hún fari ekki yfir 2 SDS. Klínísk svörun og aukaverkanir geta einnig verið til leiðbeiningar þegar verið er að stilla skammta af. Þekkt er að hjá sumum sjúklingum, með skort á vaxtarhormóni, verða IGF-1 gildi ekki eðlileg þrátt fyrir góða klíníska svörun og þurfa þeir sjúklingar því ekki skammtaaukningu. Viðhaldsskammtur fer sjaldan yfir 1,0 mg á sólarhring. Konur gætu þurft stærri skammta en karlar, þar sem næmi karla fyrir IGF-1 eykst með tímanum. Þetta þýðir að hætta er á að konur, einkum þær sem fá meðferð með estrógeni til inntöku, gætu verið vanmeðhöndlaðar, en karlar gætu verið ofmeðhöndlaðir. Þess vegna á að leggja mat á skammt vaxtarhormóns á 6 mánaða fresti. Vegna þess að eðlileg eigin myndun vaxtarhormóns minnkar eftir því sem aldurinn færir yfir getur dregið úr skammtaþörf. Hjá sjúklingum eldri en 60 ára skal hefja meðferð með 0,1-0,2 mg á sólarhring og skal auka skammtinn smám saman eftir þörfum hvers sjúklings. Nota skal minnsta virkan skammt. Viðhaldsskammtur þessara sjúklingar fer sjaldan yfir 0,5 mg á sólarhring.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Somatropin má ekki nota ef einhver vísbending er um virkt æxli. Heilaæxli verða að vera óvirk og æxlismeðferð skal vera lokið áður en vaxtarhormónameðferð með Genotropin hefst. Hætta skal meðferð ef vísbendingar eru um æxlisvöxt.

Ekki má nota Genotropin til þess að örva vöxt hjá börnum með lokaðar vaxtarlínur.

Genotropin má ekki gefa alvarlega og bráðveikum sjúklingum með fylgikvilla eftir opna hjartaadgerð, kviðarholsaðgerð, með margvíslega áverka eftir slysi, bráða öndunarbilun og í sambærilegum tilvikum (sjá kafla 4.4 hvað varðar sjúklinga í uppbótarmeðferð).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Greining og meðferð með Genotropin skal einungis hafin og stjórnað af lækni, sem hefur viðeigandi þekkingu og reynslu í greiningu og meðhöndlun sjúklinga sem ábendingar fyrir notkun lyfsins eiga við um.

Vöðvaþroti (myositis) er mjög sjaldgæf aukaverkun sem getur komið fram af völdum rotvarnarefnisins metacresols. Verði vart við vöðvaverki eða óeðlilega mikinn sársauka á stungustað skal kanna hvort um vöðvaþrota er að ræða. Komi fram vöðvaþroti skal nota Genotropin án metacresols.

Ekki má nota stærri skammta en ráðlagða dagskammta (sjá kafla 4.2).

Insúlínnæmi

Somatropin getur dregið úr insúlínnæmi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur verið nauðsynlegt að aðlaga insúlínskammta þegar meðferð með somatropini hefst. Fylgjast skal náið með sjúklingum með sykursýki, glúkósaóþol eða aðra áhættuþætti fyrir sykursýki meðan á meðferð með somatropini stendur.

Skjaldkirtill

Vaxtarhormón auka dreifingu T4 í T3 utan skjaldkirtils. Þetta getur leitt til minnkaðar þéttni T4 og til aukinnar þéttni T3 í sermi. Á meðan þéttni útlægra (peripher) skjaldkirtilshormóna hefur verið innan viðmiðunarmarka hjá flestum heilbrigðum einstaklingum í rannsóknum getur fræðilega séð orðið skjaldvakabrestur hjá sjúklingum með forklínískan (subclinical) skjaldvakabrest. Því skal mæla virkni skjaldkirtils hjá öllum sjúklingum. Fylgjast skal náið með hugsanlegum áhrifum vaxtarhormóns á skjaldkirtilsstarfsemi hjá sjúklingum með skjaldvakabrest sem fá hefðbundna uppbótarmeðferð.

Vanstarfsemi nýrnahetta

Þegar meðferð með somatropini er hafin getur það valdið hömlun á 11βHSD-1 og minnkaðri þéttni kortisóls í sermi. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með somatropini getur þetta afhjúpað áður ógreinda miðlæga (afleidda) vanstarfsemi nýrnahetta og nauðsynlegt getur verið að veita uppbótarmeðferð með sykursterum. Auk þess gætu sjúklingar sem fá uppbótarmeðferð með sykursterum við áður greindri vanstarfsemi nýrnahetta þurft stærri viðhalds- eða álagsskammta eftir að meðferð með somatropini er hafin (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða meðferð með estrógeni til inntöku

Ef kona sem fær somatropin byrjar á meðferð með estrógeni til inntöku gæti þurft að auka skammtinn af somatropini til að halda þéttni IGF-1 í sermi innan eðlilegra marka fyrir viðkomandi aldur. Aftur á móti, ef kona sem fær somatropin hættir á meðferð með estrógeni til inntöku gæti þurft að minnka skammtinn af somatropini til að forðast ofgnótt vaxtarhormóns og/eða aukaverkanir (sjá kafla 4.5).

Við skorti á vaxtarhormóni í kjölfar meðferðar á illkynja sjúkdómi er ráðlagt að fylgst sé með merkjum um að sjúkdómurinn sé að taka sig upp að nýju. Hjá sjúklingum sem lifað hafa af krabbamein á barnsaltri hefur verið tilkynnt um aukna hættu á afleiddum æxlum (secondary neoplasm) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með somatropini eftir frumkomu krabbameinsins. Algengust þessara afleidda æsla voru innankúpuæxli, einkum heilahimnuæxli, hjá sjúklingum sem fengu geislameðferð á höfuð við frumkomnum æxlum.

Hjá sjúklingum með truflaða starfsemi innkirtla, þ.m.t. skort á vaxtarhormóni, getur mjaðmalos verið algengara en almennt gerist. Börn sem haltra meðan á meðferð með vaxtarhormóni stendur skulu rannsökuð.

Góðkynja innankúpuháþrýstingur

Í tilvikum um mikinn eða síendurtekinn höfuðverk, sjóntruflanir, ógleði og/eða uppköst er mælt með speglun á augnbotnum með tilliti til sjóntaugarbjúgs (papilloedema). Ef sjóntaugarbjúgur greinist, skal hafa í huga sjúkdómsgreininguna góðkynja innankúpuháþrýstingur og ef við á skal stöðva meðferð með vaxtarhormóni. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til sértækra leiðbeininga um áframhaldandi meðferð sjúklinga sem ekki hafa lengur innankúpuháþrýsting. Ef meðferð með vaxtarhormóni er hafin á ný, er nauðsynlegt að fylgjast náið með sjúklingi með tilliti til einkenna innankúpuháþrýstings.

Hvítblæði

Hvítblæði hefur komið fram hjá fámennum hópi einstaklinga með vaxtarhormónsskort. Nokkrir af þessum einstaklingum fengu meðferð með somatropini. Það er þó ekkert sem bendir til að tíðni hvítblæðis sé hærri hjá sjúklingum, sem fá meðferð með vaxtarhormónnum, sem ekki eru í áhættuhópi.

Mótefni

Eins og við á um önnur lyf sem innihalda somatropin getur lítill hluti sjúklinga myndað mótefni gegn Genotropin. Genotropin hefur valdið mótefnamyndun hjá u.þ.b. 1% sjúklinga. Þessi mótefni hafa lága bindigetu og hafa ekki áhrif vaxtarstígið. Framkvæma skal somatropin-mótefnapróf hjá öllum sjúklingum þegar árangur næst ekki og ekki er hægt að útskýra það með öðrum hætti.

Aldraðir

Takmörkuð reynsla er af notkun hjá sjúklingum eldri en 80 ára. Aldraðir sjúklingar geta verið næmari fyrir verkun Genotropin og því haft meiri tilhneigingu til að fá aukaverkanir.

Bráð alvarleg veikindi

Áhrif Genotropin á bata voru rannsökuð í tveimur samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá 522 alvarlega veikum fullorðnum sjúklingum með fylgikvilla eftir opna hjartaaðgerð, kviðarholsaðgerð, með margvíslega áverka eftir slys eða bráða öndunarbílun. Dánartíðni var hærri hjá sjúklingum sem fengu 5,3 mg eða 8 mg af Genotropin daglega, en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, eða 42% samanborið við 19%. Í ljósi þessarar vitneskju á ekki að meðhöndla slíka sjúklinga með Genotropin. Þar sem ekki liggja fyrir upplýsingar um öryggi af uppbótarmeðferð með vaxtarhormóni hjá alvarlega og bráðveikum sjúklingum verður að veða ávinning af áframhaldandi meðferð á móti hugsanlegri áhættu.

Hjá öllum sjúklingum sem fá annan eða svipaðan bráðan alvarlegan sjúkdóm verður að veða hugsanlegan ávinning af áframhaldandi meðferð með Genotropin á móti hugsanlegri áhættu.

Brisbólga

Þó brisbólga sé mjög sjaldgæf á að hafa hana í huga hjá sjúklingum sem fá meðferð með somatropini, einkum börnum sem fá kviðverki.

Prader Willi heilkenni

Hjá sjúklingum með Prader-Willi heilkenni skal meðferð ávallt vera í tengslum við hitaeningasnautt mataræði.

Greint hefur verið frá dauðsföllum tengdum notkun vaxtarhormóns hjá ungum börnum með Prader-Willi heilkenni sem höfðu einn eða fleiri af eftirtöldum áhættuþáttum: alvarlega yfirþyngd (hlutfallið þyngd/hæð meira en 200%), saga um öndunarbílun, kæfisvefn eða óskilgreinda sýkingu í öndunarvegi. Sjúklingar með einn eða fleiri af þessum áhættuþáttum gætu verið í meiri hættu.

Áður en meðferð með somatropini hefst hjá sjúklingum með Prader-Willi heilkenni á að meta hvort þrænging í efri öndunarvegi, kæfisvefn eða öndunarfærasýking er til staðar.

Ef fram koma merki um þrængingar í efri öndunarvegi, á háls-nef- og eyrnalæknir að meðhöndla barnið áður en meðferð með vaxtarhormóni hefst.

Áður en meðferð með vaxtarhormóni hefst á að athuga kæfisvefn með viðurkenndum aðferðum, t.d. svefnskráning (polysomnography) eða mæla súrefnismettun í blóði yfir nótt og fylgjast náið með sjúklingum ef grunur er um kæfisvefn.

Ef merki um þrængingar í efri öndunarvegi (þ.m.t. hrotur eða aukning á hrotum) koma fram meðan á meðferð með somatropini stendur, á að stöðva meðferð og fara að nýju í skoðun hjá háls-nef og eyrnalækni.

Fylgjast þarf náið með öllum sjúklingum með Prader-Willi heilkenni ef grunur er um kæfisvefn.

Fylgjast þarf náið með sjúklingum og vísbendingar um öndunarfærasýkingar þarf að greina og meðhöndla kröftuglega eins fljótt og auðið.

Fylgjast þarf vel með þyngd allra sjúklinga með Prader-Willi heilkenni fyrir og á meðan meðferð með vaxtarhormóni stendur.

Hryggскеkkja er algeng hjá sjúklingum með Prader-Willi heilkenni. Hjá öllum börnum getur hryggскеkkja versnað við hraðan vöxt. Meðan á meðferð stendur skal fylgjast með vísbendingum um hryggскеkkju.

Reynsla af langtíma meðferð hjá fullorðnum og sjúklingum með Prader-Willi heilkenni er takmörkuð.

Börn sem fæðast lítil miðað við lengd meðgöngu

Hjá smávöxnum börnum sem fæðast lítil miðað við lengd meðgöngu, skal útiloka aðrar læknisfræðilegar ástæður eða meðferðir sem geta útskýrt vaxtartruflunina, áður en meðferð er hafin.

Hjá börnum sem fæðast lítil miðað við lengd meðgöngu er mælt með insúlín- og blóðsykurmælingu við föstu, áður en meðferð er hafin og árlega þaðan í frá. Hjá sjúklingum með aukna hættu á sykursýki (diabetes mellitus) (t.d. fjölskyldusaga um sykursýki, ofþyngd, alvarlegt insúlínþol, sortusiggmein [acanthosis nigricans]) ætti að gera OGTT (oral glucose tolerance testing). Ef sykursýki er greinileg, skal ekki gefa vaxtarhormón.

Mælt er með að hjá börnum sem fæðast lítil miðað við lengd meðgöngu, séu þéttni IGF-1 mæld áður en meðferð er hafin og tvisvar sinnum á ári þaðan í frá. Ef þéttni IGF-1 mælist endurtekið hærri en +2 SD samanborið við viðmið fyrir aldur og kynþroskastig, er hægt að nota hlutfall IGF-1/IGFBP-3 við ákvörðun um breytingu skammtis.

Reynsla af því að hefja meðferð hjá sjúklingum, sem fæðast litlir miðað við lengd meðgöngu og nálgaast kynþroska, er takmörkuð. Því er ekki ráðlagt að hefja meðferð um það leyti sem kynþroskaskeld hefst. Reynsla hjá sjúklingum með Silver-Russell heilkenni er takmörkuð.

Hluti af vexti sem næst við meðferð hjá smávöxnum börnum, sem fæðast lítil miðað við lengd meðgöngu, getur tapast ef meðferð er hætt áður en endanlegri hæð er náð.

Langvarandi skert nýrnastarfsemi

Við langvarandi skerta nýrnastarfsemi á nýrnastarfsemi að vera meira en 50% skert miðað við eðlilega starfsemi, áður en meðferð með vaxtarhormóni er hafin. Til staðfestingar á vaxtartruflun skal fylgjast með vexti í eitt ár áður en meðferð hefst. Á þeim tíma skal byrja hóflega (conservative) meðferð vegna skertrar nýrnastarfsemi (þar á meðal skal hafa stjórn á blóðsýringu, kalkvakaðhófi og næringarástandi) og henni skal halda áfram meðan á meðferð stendur. Meðferð skal hætta eftir nýraígræðslu.

Ekki liggja enn fyrir upplýsingar um lokahæð sjúklinga sem fá meðferð með Genotropin og eru með langvarandi skerta nýrnastarfsemi.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliðameðferð með sykursterum hindrar vaxtarörvandi áhrif lyfja sem innihalda somatropin. Stilla þarf uppbótarmeðferð með sykursterum vandlega hjá sjúklingum með skort á nýrnahettubarkarhormóni (ACTH) til að forðast hamlandi áhrif á vöxt. Þess vegna þarf að fylgjast náið með vexti sjúklinga sem fá meðferð með sykursterum, til að meta hugsanleg áhrif sykursterameðferðar á vöxt.

Vaxtarhormón minnkar umbreytingu kortisóns í kortisól og gæti afhjúpað áður ógreinda miðlæga vanstarfsemi nýrnahettna eða komið í veg fyrir að litlir uppbótarskammtar af sykursterum hefðu áhrif (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar úr rannsókn á milliverkunum, sem gerð var hjá fullorðnum sjúklingum með skort á vaxtarhormóni, benda til þess að gjöf somatropins geti aukið úthreinsun efna sem vitað er að umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450 ísönsíma. Sér í lagi getur úthreinsun efna sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450 3A4 (t.d. kynhormónar, barksterar, flogaveikilyf og ciclosporin) aukist og leitt til minni þéttni þessara efna í plasma. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt.

Sjá kafla 4.4 hvað varðar sykursýki og röskun á starfsemi skjaldkirtils.

Hjá konum sem fá uppbótarmeðferð með estrógeni til inntöku gæti þurft stærri skammta af vaxtarhormóni til að ná meðferðarmarkmiðum (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagiöf

Meðganga

Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum nægja ekki til að segja fyrir um áhrif meðferðarinnar á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðinguna eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins á meðgöngu. Því er hvorki hægt að mæla með notkun lyfja sem innihalda somatropin á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagiöf

Engar klínískar rannsóknir á lyfjum sem innihalda somatropin hafa verið gerðar hjá konum með barn á brjósti. Ekki er vitað hvort somatropin skilst út í móðurmjólk en talið er mjög ólíklegt að heil prótein frásogist í þörmum ungbarnsins. Því skal gæta varúðar þegar konum með barn á brjósti eru gefin lyf sem innihalda somatropin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þess hefur ekki orðið vart að Genotropin hafi áhrif á hæfni manna til aksturs eða til notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Minnkað rúmmál utanfrumuvökva er einkennandi fyrir sjúklinga með skort á vaxtarhormóni. Þegar meðferð með somatropini hefst verður ástandið fljótt eðlilegt. Aukaverkanir vegna vökvasöfnunar, til dæmis bjúgur á útlimum, bjúgur í andliti, stirðleiki í stoðkerfi, liðverkir, vöðvaverkir og náladofi (paresthesia) eru algengar hjá fullorðnum sjúklingum.

Yfirleitt eru þessar aukaverkanir vægar til í meðallagi alvarlegar, koma fyrir á fyrstu mánuðum meðferðar og hverfa af sjálfu sér eða þegar skammtar eru minnkaðir.

Genotropin hefur valdið mótefnamyndun hjá u.þ.b. 1% sjúklinganna. Bindigeta mótefnanna hefur verið lítil og klínískar breytingar í tengslum við mótefnamyndunina hafa ekki átt sér stað, sjá kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir aukaverkanir, flokkaðar eftir líffæraflokkum og tíðni samkvæmt eftirtöldum tíðniflokkum fyrir börn og fullorðna:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Tafla 1: Yfirlit yfir aukaverkanir

Líffæra- flokkur	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000	Koma örsjaldan fyrir <1/10.000	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)			(börn) Hvítblæði†			
Efnaskipti og næring						(fullorðnir og börn) Sykursýki af tegund 2
Taugakerfi		(fullorðnir) Náladofi* (fullorðnir) Únliðsgang aheilkenni	(börn) Góðkynja innankúpu- þrýstingur (börn) Náladofi*			(fullorðnir) Góðkynja innankúpu- þrýstingur (fullorðnir og börn) Höfuðverkur
Húð og undirhúð			(börn) Útbrot** Kláði** Ofsakláði**			(fullorðnir) Útbrot** Kláði** Ofsakláði**
Stoðkerfi og bandvefur	(fullorðnir) Liðverkir*	(fullorðnir) Vöðvaverkir * (fullorðnir) Stirðleiki í stoðkerfi* (börn) Liðverkir*	(börn) Vöðvaverkir *			(börn) Stirðleiki í stoðkerfi*
Æxlunarfæri og brjóst			(fullorðnir og börn) Kvenbrjóstun			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	(fullorðnir) Útlímabjúgur*	(börn) Viðbrögð á stungustað [§]	(börn) Útlímabjúgur*			(fullorðnir og börn) Andlitsbjúgur* (fullorðnir) Viðbrögð á stungustað [§]

Commented [011]: DK/H/xxxx/WS/264

Tafla 1: Yfirlit yfir aukaverkanir

Líffæra-flokkur	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Rannsóknaniðurstöður						(fullorðnir og börn) Minnkuð þéttni hýdrókortisóns í blóði‡

*Almennt eru þessar aukaverkanir vægar eða miðlungi alvarlegar, koma fram á fyrstu mánuðum meðferðarinnar og ganga til baka sjálfkrafa eða þegar skammtar eru minnkaðir. Tíðni þessara aukaverkana er háð gefnum skammti og aldri sjúklings og er hugsanlega í öfugu hlutfalli við aldur sjúklingsins við upphaf skorts á vaxtarhormóni.

**Aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu lyfsins.

‡ Tilkynnt hefur verið um tímabundin viðbrögð á stungustað.

‡ Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt.

† Hefur verið tilkynnt hjá börnum með skort á vaxtarhormóni sem fengu meðferð með somatropini, en tíðnin virðist svipuð og hjá börnum sem ekki eru með skort á vaxtarhormóni.

Minnkuð þéttni hýdrókortisóns í sermi

Greint hefur verið frá því að somatropin minnki þéttni hýdrókortisóns í sermi, hugsanlega með því að hafa áhrif á burðarprótein eða með því að auka lifrarúthreinsun. Klínískt gildi þessa kann þó að vera takmarkað. Eigi að síður skal tryggja bestu mögulega uppþotarméðferð með barksterum áður en meðferð með Genotropin hefst.

Prader-Willi heilkenni

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum skyndidauða hjá sjúklingum með Prader-Willi heilkenni sem meðhöndlaðir hafa verið með somatropin. Orsakasamhengi hefur þó ekki verið staðfest.

Hvítblæði

Greint hefur verið frá tilvikum hvítblæðis hjá börnum með skort á vaxtarhormóni, sem sum hver fengu meðferð með somatropini og eru þau tekin með í yfirliti yfir aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins. Ekkert bendir þó til þess að hætta á hvítblæði sá aukin ef aðrir áhættuþættir, svo sem geislameðferð á heila eða höfði, eru ekki fyrir hendi.

Kastlos í lærlegg (epiphysiolysis) og lærleggjarklökkvi (Calvé-Legg-Perthes sjúkdómur)

Tilkynnt hefur verið um kastlos í lærlegg og lærleggjarklökkva hjá börnum sem fengið hafa meðferð með vaxtarhormónum. Kastlos í lærlegg er algengari hjá sjúklingum með innkirtlasjúkdóma og lærleggjarklökkvi er algengari hjá lágvöxnum sjúklingum. Þó er ekki vitað hvort þessir tveir kvillar eru algengari við meðferð með somatropini eða ekki. Hafa ber þessar greiningar í huga hjá börnum með óþægindi eða verki í mjóðm eða hné.

Aðrar aukaverkanir af lyfinu

Líta má á aðrar aukaverkanir af lyfinu sem verkun lyfja úr flokki somatropina, t.d. hugsanleg hækkun blóðsykurgilda, sem stafar af skertu insúlínnaemi, minnkaða þéttni frís thýroxíns og góðkynja innankúpuþrýsting.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Bráð ofskömmun gæti í byrjun haft í för með sér blóðsykursfall og síðan blóðsykurshækkun. Langvarandi ofskömmun gæti leitt til vísbendingar og einkenna sem samsvara þekktum afleiðingum of mikils magns vaxtarhormóns manna.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hormón framhluta heiladings og hliðstæður þeirra, ATC-flokkur: H 01 AC 01.

Somatropin er öflugt efnaskiptahormón sem er mikilvægt fyrir efnaskipti fitu, kolvetna og próteina. Hjá börnum með ónóga eigin myndun vaxtarhormóns örvar somatropin lengdarvöxt og eykur vaxtarhraða. Hjá fullorðnum jafnt sem börnum viðheldur somatropin eðlilegri líkamssamsetningu með því að draga úr útskilnaði köfnunarefnis og örva vöxt beinagrindarvöðva, auk þess sem það eykur fitusundrun. Iðrafita svarar somatropini sérstaklega vel. Til viðbótar við aukna fitusundrun dregur somatropin úr upptöku þríglýseríða inn í fituforða líkamans. Somatropin eykur þéttni IGF-1 (insulin-like growth factor-1) og IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein 3) í sermi. Að auki hefur verið sýnt fram á eftirtalin áhrif:

- Fituefnaskipti: Somatropin örvar LDL kólesterólviðtaka í lifur og hefur áhrif á samsetningu (profile) lípíða og lípópróteina í sermi. Venjulega leiðir gjöf somatropins hjá sjúklingum með skort á vaxtarhormóni, til þess að LDL í sermi minnkar, sem og apólípóprótein B. Einnig getur heildar kólesterólmagn í sermi minnkað.
- Kolvetnaefnaskipti: Somatropin eykur insúlín en blóðsykur við föstu er venjulega óbreyttur. Börn með vanstarfsemi heiladings geta orðið fyrir blóðsykursfalli við föstu. Somatropin snýr því ferli við.
- Efnaskipti vatns og steinefna: Skortur á vaxtarhormóni tengist minnkuðu rúmmáli plasma og utanfrumuvökva. Hvort tveggja eykst hratt eftir meðferð með somatropini. Somatropin dregur úr útskilnaði á natríum, kalíum og fosfór.
- Efnaskipti beina: Somatropin örvar umsetningu beina í beinagrindinni (the turnover of skeletal bones). Langtímameðferð með somatropini hjá sjúklingum með skort á vaxtarhormóni og beinrýrð (osteopenia) leiðir til aukins steinefnainnihalds beina og aukinnar þéttni þeirra á álagspunktum.
- Líkamsstyrkur: Eftir langtímameðferð með somatropini eykst vöðvakraftur og líkamlegt þrek. Somatropin eykur einnig slagrúmmál hjartans en ekki liggur enn fyrir með hvaða hætti. Minnkuð mótstaða í útlægum æðum getur aukið á þessa verkun.

Í klínískum rannsóknum hjá smávöxnum börnum, sem fæðast lítil miðað við lengd meðgöngu, hafa skammtar 0,033 og 0,067 mg/kg líkamsþyngdar/sólarhring verið notaðir sem meðferð þar til endaleg hæð næst. Hjá 56 sjúklingum sem fengu samfellda meðferð og höfðu náð (næstum því) endanlegri hæð, var breyting á hæð frá upphafi meðferðar að meðaltali +1,90 SDS (0,033 mg/kg líkamsþunga á sólarhring) og +2,19 SDS (0,067 mg/kg líkamsþunga á sólarhring). Upplýsingar úr heimildum um börn sem fæðast lítil miðað við lengd meðgöngu, sem ekki hafa fengið snemmkominn, sjálfkrafa vaxtarkipp, gefa til kynna að vöxtur síðar verði 0,5 SDS.

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög

Aðgengi somatropíns sem gefið er undir húð er um 80% hjá bæði heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með skort á vaxtarhormóni. Þegar 0,035 mg/kg skammtur af somatropíni er gefinn undir húð verður C_{max} í plasma á bilinu 13-35 ng/ml og t_{max} verður á bilinu 3-6 klst.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími somatropíns eftir gjöf í bláæð hjá fullorðnum með skort á vaxtarhormóni er að jafnaði um það bil 0,4 klst. Með því að gefa lyfið undir húð næst hins vegar 2-3 klst. helmingunartími. Þessi mismunur stafar líklega af hægu frásogi frá stungustað eftir gjöf undir húð.

Sérstakir sjúklingahópar

Nýting (absolute bioavailability) somatropíns virðist vera svipuð hjá körlum og konum eftir gjöf undir húð.

Upplýsingar um lyfjahlvörð somatropíns hjá börnum og öldruðum, mismunandi kynþáttum og hjá sjúklingum með skerta nýrna-, lifrar- eða hjartastarfsemi eru annað hvort takmarkaðar eða ekki fyrir hendi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á almennum eiturverkunum, staðbundnu þoli og eiturverkunum á æxlun sáust engin áhrif sem skipta klínísku máli.

In vitro og *in vivo* rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni hafa ekki sýnt fram á stökkbreytingar á genum eða litningaskemmdir.

Auknar litningaskemmdir hafa sést í einni *in vitro* rannsókn á eitulfrumum úr sjúklingum í langtímameðferð með somatropíni og síðari meðferð með geislunarhermandi (radiomimetic) lyfinu bleomycin. Klínískt mikilvægi þessa er óljóst.

Í annarri rannsókn sást ekki aukning á litningaskemmdum í eitulfrumum úr sjúklingum eftir langtímameðferð með somatropíni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Þurrefni (í fremra hólfínu)

Glýsín (E 640)

Vatnsfrítt natríumtvíhýdrógenfosfat (E 339)

Vatnsfrítt tvínatríumfosfat (E 339)

Mannítól (E 421).

Leysir (í aftara hólfínu)

Vatn fyrir stungulyf

Mannítól (E 421)

Metacresol.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 28 daga við 2°C - 8°C eftir blöndun.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði má geyma lyfið við 2°C - 8°C í allt að 28 daga eftir blöndun. Notkun eftir annan geymslutíma og aðrar geymsluaðstæður eru á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Fyrir blöndun

Geymið í kæli (við 2°C - 8°C) en geyma má lyfið að hámarki í 1 mánuð við eða undir 25°C. Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun

Geymið í kæli (við 2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið tveggja hólfa rörlykjuna/áfullta pennan í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluaðstæður eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þurrefni og 1 ml leysir í tveggja hólfa rörlykju úr gleri (af gerð I), er skilið í sundur með gúmmístimpli (brómóbútýl). Rörlykjan er innsiglið á öðrum endanum með gúmmíþynnu (brómóbútýl) og álhettu og á hinum endanum er gúmmítappi (brómóbútýl). Tveggja hólfa rörlykjan er notuð í fjölnota áhaldi til inndælingar, Genotropin Pen eða er innsiglið í einnota áfylltum fjölskammtapenna, GoQuick.

Genotropin pennar eru auðkenndir með litum og á að nota með samsvarandi lit af Genotropin tveggja hólfa rörlykju til að fá réttan skammt. Genotropin Pen 5 (grænn) skal nota með Genotropin 5,0 mg rörlykju (græn). Genotropin Pen 5,3 (blár) skal nota með Genotropin 5,3 mg rörlykju (blá). Genotropin Pen 12 (fjólublár) skal nota með Genotropin 12 mg rörlykju (fjólublá).

5 mg áfylltur GoQuick penni er merktur með grænum lit. 5,3 mg áfylltur GoQuick er merktur með bláum lit. 12 mg GoQuick áfylltur penni er merktur með fjólubláum lit.

Genotropin 5,0 mg:	Tveggja hólfa rörlykja: 1 x 5,0 mg, 5 x 5,0 mg, 20 x 5,0 mg. Áfylltur GoQuick penni: 1 eða 5 stk.
Genotropin 5,3 mg:	Tveggja hólfa rörlykja: 1 x 5,3 mg, 5 x 5,3 mg. Áfylltur GoQuick penni: 1 eða 5 stk.
Genotropin 12 mg:	Tveggja hólfa rörlykja: 1 x 12 mg, 5 x 12 mg Áfylltur GoQuick penni: 1 eða 5 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þurrefnið má eingöngu blanda með meðfylgjandi leysi.

Tveggja hólfa rörlykja

Lausnin er búin til með því að skrúfa áhaldið til inndælingar eða GoQuick áfyllta pennann saman, þannig að þurrefnið og leysirinn blandist saman í tveggja hólfa rörlykjuni. Leysið þurrefnið varlega upp með því að snúa því varlega upp og niður. Ekki má hrista lyfið kröftuglega, þar sem það getur valdið eðlissviptingu á virka efni. Eftir blöndun er lausnin nær litlaus eða lítið eitt ópallýsandi. Fyrir notkun skal skyggna fullbúið stungulyfið og aðeins má nota tærar og agnafríar lausnir.

Commented [012]: DK/H/xxxx/WS/263

Ítarlegar upplýsingar um blöndun og lyfjagjöf á Genotropin eftir að búið er að leysa það upp má finna í kafla 3 í fylgiseðlinum „Hvernig nota á Genotropin“ og í viðeigandi notkunarleiðbeiningum sem fylgja hjálparáhdinu sem á að nota.

Sé notað áhald til inndælingar skal setja nálna á, áður en lyfið er blandað.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleyfum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Tóman GoQuick áfylltan penna má aldrei fylla aftur heldur skal farga honum á viðeigandi hátt.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
Danmörk.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Genotropin 5,0 mg: MTnr 990321 (IS).
Genotropin 5,3 mg: MTnr 890084 (IS).
Genotropin 12 mg: MTnr 910188 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 1. janúar 1989.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 5. nóvember 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

26. ágúst 2024.